

### 183. Zur Kenntnis der Erythrophleum-Alkaloide.

(7. Mitteilung<sup>1)</sup>).

#### Über $\beta$ -Dialkylamino-äthylester und $\beta$ -Dialkylamino-äthylamide einiger Gallensäuren

von L. Ruzicka, Pl. A. Plattner und B. G. Engel.]

(11. IX. 44.)

Die Erythrophleum-Alkaloide Cassain, Cassaidin und Coumingin haben sich als  $\beta$ -Dimethylamino-äthylester von Diterpensäuren erwiesen<sup>2)</sup>. Da auch andere Ester der  $\beta$ -Dialkylamino-äthanol- bemerkenswerte physiologische Eigenschaften besitzen<sup>3)</sup>, so schien es von Interesse, zum Vergleich einige Ester solcher Basen mit den leicht zugänglichen Gallensäuren herzustellen und pharmakologisch zu prüfen.

Für die Herstellung der gesuchten  $\beta$ -Dialkylamino-äthylester kamen vor allem folgende drei Methoden in Frage:

1. die Umsetzung der Säurechloride mit den  $\beta$ -Dialkylamino-äthanol- en;

2. die Umsetzung der Alkalisalze der Gallensäuren mit den  $\beta$ -Dialkylamino-äthylchloriden<sup>4)</sup>;

3. die direkte Umsetzung der Gallensäuren mit den  $\beta$ -Dialkylamino-äthylchloriden nach der Methode von *H. Horenstein* und *H. Pählike*<sup>5)</sup>.

Es wurden die  $\beta$ -Dimethylamino- und die  $\beta$ -Diäthylamino-äthylester der  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-cholensäure, der Cholsäure und der Desoxycholsäure hergestellt.

Die erste der angeführten Methoden gab wenig befriedigende Resultate. Zur Herstellung der Säurechloride mussten hier die Oxy-Gruppen der Gallensäuren durch Formylierung geschützt werden. Durch Umsetzung des  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Formoxy-cholensäure-chlorids mit  $\beta$ -Dimethylamino-äthanol erhielten wir zwar den gesuchten  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-cholensäure- $\beta$ -dimethylamino-äthylester in guter Ausbeute, da hier

<sup>1)</sup> 6. Mitt. Helv. **24**, 179 E (1941).

<sup>2)</sup> Vgl. frühere Mitteilungen dieser Reihe: Helv. **22**, 1497 (1939); **23**, 753 (1940); **24**, 63 (1941), sowie *F. Faltis* und *L. Holzinger*, B. **72**, 1443 (1939).

<sup>3)</sup> Vgl. z. B. *M. Guggenheim*, Die biogenen Amine, Basel/New York 1940, S. 129—30.

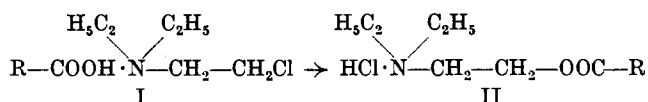
<sup>4)</sup> Vgl. dazu *E. Merck*, D.R.P. 189335 (C. **1907**, II, 2003), sowie die von *F. Faltis* und *L. Holzinger* durchgeführte Resynthese des Cassains, B. **72**, 1443 (1939).

<sup>5)</sup> B. **71**, 1644 (1938).

die Formyl-Gruppe schon bei der Aufarbeitung in wässrigem Milieu abgespalten wurde. Bei Verwendung des Diformyl-desoxycholsäure-chlorids hingegen wurden bei ähnlicher Aufarbeitung Gemische teilweise formylierter Produkte erhalten. Eine vollständige Ablösung der Formyl-Gruppen liess sich in diesem Falle nicht ohne gleichzeitige weitgehende Spaltung der sehr leicht verseifbaren  $\beta$ -Dialkyl-amino-äthylester-Gruppierung durchführen.

Als allgemein anwendbar erwies sich die zweite Methode, nach welcher sowohl die  $\beta$ -Dimethylamino- als auch die  $\beta$ -Diäthylamino-äthylester in guter Ausbeute hergestellt werden konnten.

Die dritte Methode ergab sehr gute Resultate bei der Herstellung der  $\beta$ -Diäthylamino-äthylester. Die Umlagerung des cholsauren bzw. desoxycholsauren  $\beta$ -Diäthylamino-äthylchlorids (I) in die chlorwasserstoffsauren Salze der  $\beta$ -Diäthylamino-äthylester (II) verlief in Isopropylalkohol äusserst glatt.



Versuche, diese Methode auf die Herstellung der  $\beta$ -Dimethylamino-äthylester auszudehnen, schlugen hingegen fehl, weil hier die intramolekulare Kondensation des  $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorids zum N,N'-Tetramethyl-piperazonium-dichlorid schneller vor sich geht als die Bildung der Hydrochloride der basischen Ester.

Von den hergestellten Basen wurde nur der  $\beta$ -Dimethylamino-äthylester der  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-cholensäure in krystallisierter Form erhalten. Dagegen krystallisierten die Hydrochloride aller hergestellten Verbindungen gut. In der Reihe der Cholsäure und der Desoxycholsäure war die Wasserlöslichkeit der Salze befriedigend. Die Derivate der  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-cholensäure lösten sich dagegen in Wasser nur wenig.

Wir haben weiter das  $\beta$ -Dimethylamino- und das  $\beta$ -Diäthylamino-äthylamid der Desoxycholsäure durch Umsetzung des Diformyl-desoxycholsäure-chlorids<sup>1)</sup> mit  $\beta$ -Dimethylamino- bzw.  $\beta$ -Diäthylamino-äthylamin hergestellt. Da die Amid-Bindung gegen Verseifung bedeutend beständiger ist, konnten in diesem Falle die gesuchten basischen Amide durch Abspaltung der Formyl-Gruppen mit methylalkoholischer Kalilauge in einer Ausbeute von 75–85% erhalten werden.

Das Desoxycholsäure- $\beta$ -diäthylamino-äthylamid wurde auch durch Umsetzung des Desoxycholsäure-azids<sup>2)</sup> mit  $\beta$ -Diäthylamino-

<sup>1)</sup> F. Cortese und L. Baumann, J. Biol. Chem. **113**, 779 (1936).

<sup>2)</sup> Th. Curtius, S. Bondi und E. Müller, B. **39**, 1389 (1906); s. a. Z. physiol. Ch. **47**, 499 (1906); H. Wieland, Z. physiol. Ch. **106**, 181 (1919).

äthylamin hergestellt. Die Reaktion führten wir sowohl in wässriger Suspension, in Anlehnung an die Angaben von *Borsche* und *Schwarz*<sup>1)</sup>, als auch in Äther<sup>2)</sup>, in welchem die besseren Resultate erhalten wurden, durch.

Die beschriebenen Verbindungen wurden in der pharmakologischen Abteilung der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel geprüft.

Alle besaßen eine meist wenig betonte und wenig charakteristische digitalisartige Wirkung. Lokalanästhetische Eigenschaften, begleitet von starker lokaler Reizung wurden beim Desoxycholsäure- $\beta$ -dimethylamino-äthylester-hydrochlorid, beim Cholsäure- $\beta$ -dimethylamino- und beim Cholsäure- $\beta$ -diäthylamino-äthylester-hydrochlorid beobachtet.

Die leichte Verseifbarkeit der Ester trat sehr klar im Unterschied zwischen der peroralen und subkutanen Giftigkeit in Erscheinung. Die Versuchstiere ertrugen „per os“ ohne jegliche Vergiftungssymptome das zehnfache der subkutan letal wirkenden Dosis.

Wir danken der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup>.

#### Derivate der $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-cholensäure.

##### $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Formoxy-cholensäure.

20,0 g  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-cholensäure wurden in 100 cm<sup>3</sup> 90-proz. Ameisensäure durch kurzes Kochen gelöst. Beim langsamen Abkühlen schieden sich Krystalle aus, die abgesaugt und abwechselnd aus Essigester-Methanol, Aceton und Essigester-Alkohol umkristallisiert wurden. Das Analysenpräparat schmolz bei 173—175°. Es wurde 70 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,820 mg Subst. gaben 10,395 mg CO<sub>2</sub> und 3,316 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 74,59 H 9,52%

Gef. „ 74,26 „ 9,71%

$[\alpha]_D^{17} = -43^{\circ}$  (c = 1,289 in Feinsprit).

##### $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Formoxy-cholensäure-chlorid.

5,0 g  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Formoxy-cholensäure wurden in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, mit 5 g Thionylchlorid versetzt und 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel und das überschüssige Thionylchlorid wurden im Vakuum abgedampft. Das  $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Formoxy-cholensäure-chlorid blieb als schwach gefärbter, teilweise krystallisierter Rückstand zurück. Es wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

##### $\Delta^5$ -3 $\beta$ -Oxy-cholensäure- $\beta$ -dimethylamino-äthylester.

Das aus 5,0 g Formoxy-cholensäure erhaltene Säurechlorid wurde in 50 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst, mit 2,5 g  $\beta$ -Dimethylamino-äthanol versetzt und 2 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die Base wurde durch Zugabe einer ätherischen Oxalsäure-Lösung als Oxalat gefällt. Letzteres wurde in Wasser suspendiert, auf etwa 40° erhitzt und mit Ammoniak bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt. Die Base wurde in Äther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach 24 Stunden

<sup>1)</sup> H. Borsche und A. Schwarz, B. **60**, 1843 (1927).

<sup>2)</sup> A. Stoll und A. Hofmann, Helv. **26**, 944 (1943).

<sup>3)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert und wurden bei empfindlichen Substanzen im evakuierten Röhrchen bestimmt (Vak.). Bei der Durchführung der Versuche wurden wir von E. Angliker unterstützt. (Diplomarbeit, E.T.H. 1944).

hatten sich schöne Krystalle abgeschieden, die aus Äther umkrystallisiert wurden. Ausbeute 3,5 g. Das Analysenpräparat schmolz bei 99—101°. Es wurde 28 Stunden im Hochvakuum bei 40° getrocknet.

3,740 mg Subst. gaben 10,345 mg CO<sub>2</sub> und 3,635 mg H<sub>2</sub>O

5,801 mg Subst. gaben 0,163 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (14°, 723 mm)

C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>O<sub>3</sub>N Ber. C 75,45 H 10,63 N 3,14%

Gef. „ 75,48 „ 10,87 „ 3,18%

$[\alpha]_D^{17} = -30^\circ$  (c = 0,802 in Feinsprit).

Hydrochlorid. Die Base wurde in Äther gelöst und durch Einleiten von Chlorwasserstoff-Gas als Hydrochlorid gefällt. Letzteres wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Das Analysenpräparat wurde 42 Stunden im Hochvakuum bei 75° getrocknet. Der Schmelzpunkt lag bei 253—254° (Vak.).

3,730 mg Subst. gaben 9,525 mg CO<sub>2</sub> und 3,292 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>O<sub>3</sub>N·HCl Ber. C 69,75 H 10,03%

Gef. „ 69,69 „ 9,88%

$[\alpha]_D^{17} = -26^\circ$  (c = 0,936 in Feinsprit).

#### *Δ<sup>5</sup>-3β-Oxy-cholensäure-β-diäthylamino-äthylester.*

3,76 g *Δ<sup>5</sup>-3β-Oxy-cholensäure* wurden mit 50 cm<sup>3</sup> einer alkoholischen Natriumalkoholat-Lösung, die 0,228 g Natrium enthielt, versetzt. Die nach Eindampfen zur Trockene hergestellte Suspension des Natrium-oxycholensates in 30 cm<sup>3</sup> Benzol wurde mit einer Lösung von 4,8 g *β-Diäthylamino-äthylchlorid* in 140 cm<sup>3</sup> Benzol versetzt und 48 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde dann gut gekühlt, mehrmals mit verdünntem Ammoniak und mit 2-n. Natriumcarbonat ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Die Base wurde zur Reinigung mit ätherischer Chlorwasserstoff-Lösung als Hydrochlorid gefällt und aus dem amorphen Niederschlag durch Zugabe von verdünntem Ammoniak in Freiheit gesetzt. Ausbeute 3,95 g eines zähflüssigen Esters, der nicht krystallisierte.

Hydrochlorid. 3,70 g der Base wurden in Äther gelöst und durch Zugabe einer ätherischen Chlorwasserstoff-Lösung ins Hydrochlorid übergeführt. Der Äther wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand einmal aus Alkohol und mehrmals aus einem Gemisch von Methanol und Methyläthylketon umkrystallisiert. Das Hydrochlorid schmolz zwischen 216 und 225° (Vak.). Die Ausbeute betrug 3,50 g. Das Analysenpräparat wurde bei 20° über Phosphorpentoxyd bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

3,794 mg Subst. gaben 9,084 mg CO<sub>2</sub> und 3,573 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>O<sub>3</sub>N·HCl·2 H<sub>2</sub>O Ber. C 65,96 H 10,34%

Gef. „ 65,34 „ 10,54%

Ein Teil dieses Präparates wurde im Hochvakuum 10 Stunden bei Zimmertemperatur und 20 Stunden bei 100° getrocknet.

3,772 mg Subst. gaben 9,741 mg CO<sub>2</sub> und 3,482 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>O<sub>3</sub>N·HCl Ber. C 70,62 H 10,27%

Gef. „ 70,48 „ 10,33%

$[\alpha]_D^{17} = -24^\circ$  (c = 0,909 in Feinsprit).

#### **Derivate der Cholsäure.**

##### *Cholsäure-β-dimethylamino-äthylester.*

12,5 g Cholsäure wurden durch Zugabe von 125 cm<sup>3</sup> einer Natriumalkoholat-Lösung, welche 0,648 g Natrium enthielt, in Natrium-cholat übergeführt. Letzteres wurde in 30 cm<sup>3</sup> Benzol suspendiert. Die Suspension wurde mit 280 cm<sup>3</sup> einer benzolischen Lösung von 9,5 g *β-Dimethyl-amino-äthylchlorid* versetzt, 48 Stunden auf dem Wasserbade gekocht und nach der bei der Desoxycholsäure beschriebenen Methode aufgearbeitet. Der Ester krystallisierte nicht.

Hydrochlorid. Die Base wurde in Äther gelöst und durch Zugabe einer ätherischen Chlorwasserstoff-Lösung als Hydrochlorid gefällt. Dieses wurde aus Methanol-Methyläthylketon umkrystallisiert. Aus 12,5 g Cholsäure wurden nur 2,33 g reines Hydrochlorid vom Smp. 243—245° (Vak.) erhalten. Die spezifische Drehung des lufttrockenen Produktes betrug

$$[\alpha]_D^{17} = +27^{\circ} \quad (c = 1,863 \text{ in Feinsprit}).$$

Zur Analyse wurde eine Probe des Hydrochlorides über Phosphorpentoxyd bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

3,812 mg Subst. gaben 9,053 mg CO<sub>2</sub> und 3,303 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>O<sub>3</sub>N·HCl      Ber. C 65,15    H 9,76%

Gef. „ 64,81    „ 9,70%

#### Cholsäure-β-diäthylamino-äthylester.

4,0 g Cholsäure wurden mit einer Lösung von β-Diäthylamino-äthylchlorid in 150 cm<sup>3</sup> Isopropylalkohol (hergestellt aus 3,22 g β-Diäthylamino-äthylchlorid-hydrochlorid) versetzt. Die Lösung wurde nach zweistündigem Kochen im Vakuum eingedampft und der amorphe Rückstand nach der bei der Desoxycholsäure beschriebenen Methode aufgearbeitet. Es wurden 3,57 g der nicht krystallisierenden Base erhalten.

Hydrochlorid. 3,57 g Ester wurden in 30 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und mit ätherischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde durch Dekantieren von der überstehenden Flüssigkeit getrennt und zweimal mit Äther nachgewaschen. Der Niederschlag wurde in 30 cm<sup>3</sup> Alkohol aufgenommen und diese Lösung mit 100 cm<sup>3</sup> siedendem Äther versetzt. Nach 4—5-tägigem Stehen bei -10° war die Krystallisation beendet. Es wurden 3,75 g Hydrochlorid erhalten. Der Schmelzpunkt lag bei 86—92°. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol-Methyläthylketon-Äther stieg er auf 90—96°. Ein Analysenpräparat wurde an der Luft bis zur Gewichtskonstanz stehen gelassen.

3,935 mg Subst. gaben 8,904 mg CO<sub>2</sub> und 3,452 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>O<sub>3</sub>N·HCl·2 H<sub>2</sub>O      Ber. C 62,10    H 10,08%

Gef. „ 61,75    „ 9,82%

$$[\alpha]_D^{17} = +24^{\circ} \quad (c = 1,624 \text{ in Feinsprit}).$$

Ein zweites Analysenpräparat wurde im Achatmörser zerrieben und im Vakuum-exsikkator über Phosphorpentoxyd bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

1023,1 mg Subst. verloren 69,4 mg an Gewicht.

Ber. 2 H<sub>2</sub>O 6,2      Gef. H<sub>2</sub>O 7,1%

4,000 mg Subst. gaben 9,707 mg CO<sub>2</sub> und 3,573 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>O<sub>3</sub>N·HCl      Ber. C 66,21    H 10,00%

Gef. „ 66,23    „ 10,00%

Das gleiche Produkt konnte auch aus Natrium-cholat und Diäthylamino-äthylchlorid in Benzol in etwas geringerer Ausbeute leicht erhalten werden.

#### Derivate der Desoxycholsäure.

##### Desoxycholsäure-β-diäthylamino-äthylester.

2,88 g β-Diäthyl-amino-äthylchlorid-hydrochlorid wurden in 4 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst und bei 0° mit 15 cm<sup>3</sup> einer gesättigten Kaliumcarbonat-Lösung versetzt. Die alkalische Lösung wurde dreimal mit je 30 cm<sup>3</sup> Isopropylalkohol ausgeschüttelt. Die vereinigten Isopropylalkohol-Lösungen wurden über geglühtem Kaliumcarbonat getrocknet und mit 3,0 g Desoxycholsäure versetzt. Nun wurde 2 Stunden am Rückflusskühler gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in verdünnter Salzsäure und Äther aufgenommen. Aus dem salzsauren Auszug wurde die Base nach Zusatz von verdünntem Ammoniak unter Eiskühlung mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen, Trocknen und Eindampfen blieben 2,92 g basischer Ester als amorpher, farbloser Rückstand.

**Hydrochlorid.** 3,84 g Desoxycholsäure- $\beta$ -diäthylamino-äthylester wurden in Äther gelöst und mit ätherischer Chlorwasserstoff-Lösung als Hydrochlorid gefällt. Der Äther wurde nach einigen Minuten abgegossen, das amorphe Hydrochlorid zweimal mit Äther gewaschen, sodann in 40 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 150 cm<sup>3</sup> siedendem Äther versetzt. Die schwach trübe Lösung wurde bei -10° zwölf Stunden stehen gelassen. Das Hydrochlorid krystallisierte dabei in Form schöner Nadeln. Diese wurden abgesaugt, mit Äther gewaschen, dann in 20 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 20 cm<sup>3</sup> Methyläthylketon und 120 cm<sup>3</sup> Äther versetzt. Das bei -10° auskrystallisierende Hydrochlorid wurde abgesaugt und im Vakuum-Exsikkator über Phosphorpentoxyd getrocknet. Es schmolz bei 173—175° (Vak.). Zur Analyse wurde nochmals aus Alkohol-Methyläthylketon-Äther umkrystallisiert und über Phosphorpentoxyd bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Der Schmelzpunkt blieb dabei unverändert.

3,874 mg Subst. gaben 9,635 mg CO<sub>2</sub> und 3,539 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>53</sub>O<sub>4</sub>N·HCl      Ber. C 68,21    H 10,31%  
Gef. „ 67,87    „ 10,22%

$[\alpha]_D^{17} = +36^\circ$  (c = 1,146 in Feinsprit).

Der Ester konnte mit etwa gleicher Ausbeute auch aus dem Natriumsalz der Desoxycholsäure und  $\beta$ -Diäthylamino-äthylchlorid durch Kochen in Benzol hergestellt werden.

#### Desoxycholsäure- $\beta$ -dimethylamino-äthylester.

3 g Desoxycholsäure wurden in 35 cm<sup>3</sup> einer Natriumalkoholat-Lösung, welche 0,160 g Natrium enthielt, gelöst und das Natrium-desoxycholat mit einer Lösung von 3,0 g  $\beta$ -Dimethylamino-äthylchlorid in Benzol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 48 Stunden auf dem Wasserbade gekocht und in gewohnter Weise aufgearbeitet. Die Ausbeute an Desoxycholsäure- $\beta$ -dimethylamino-äthylester betrug 2,95 g.

**Hydrochlorid.** 2,95 g Base wurden in 40 cm<sup>3</sup> Äther gelöst und mit ätherischer Chlorwasserstoff-Lösung als Hydrochlorid gefällt. Dieses wurde zweimal mit Äther nachgewaschen, sodann in 40 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und mit 120 cm<sup>3</sup> siedendem Äther versetzt. Nach mehrstündigem Stehen bei 0° wurden weitere 100 cm<sup>3</sup> Äther zugegeben und noch 24 Stunden bei -10° stehen gelassen. Es wurden so 2,5 g schöner Nadeln vom Smp. 178 bis 180° (Vak.) erhalten. Diese wurden zweimal aus Alkohol (20 cm<sup>3</sup>), Methyläthylketon (20 cm<sup>3</sup>) und Äther (80 cm<sup>3</sup>) umkrystallisiert. Das so erhaltene Produkt schmolz bei 180—182° (Vak.). Das Analysenpräparat wurde bis zur Gewichtskonstanz über Phosphor-pentoxyd im Vakuumexsikkator getrocknet.

3,852 mg Subst. gaben 9,471 mg CO<sub>2</sub> und 3,435 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>O<sub>4</sub>N·HCl      Ber. C 67,24    H 10,08%  
Gef. „ 67,10    „ 9,98%

Das über Phosphorpentoxyd getrocknete Produkt nahm an der Luft langsam ein Mol Wasser auf.

365,3 mg Subst. nahmen 10,9 mg an Gewicht zu. Ber. 1 H<sub>2</sub>O 3,5 Gef. H<sub>2</sub>O 3,0%

$[\alpha]_D^{17} = +41^\circ$  (c = 1,504 in Feinsprit).

#### Desoxycholsäure- $\beta$ -dimethylamino-äthylamid.

5,0 g Diformyl-desoxycholsäure wurden nach der Vorschrift von Cortese und Baumann<sup>1)</sup> in das krystallisierte Säurechlorid (Smp. 99—101°) übergeführt. Letzteres wurde in 100 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol gelöst und mit 2,0 g  $\beta$ -Dimethylamino-äthylamin versetzt. Das Gemisch wurde 2 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Die Base wurde aus dem abgekühlten Reaktionsgemisch mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt und dann aus den salzsauren Auszügen mit verdünnter Natronlauge ausgefällt. Nach 24-stündigem Stehen bei 0° wurden die Mutterlaugen abgegossen, die Base in ca. 100 cm<sup>3</sup> warmem

<sup>1)</sup> F. Cortese und L. Baumann, J. Biol. Chem. 113, 779 (1936) finden für das Diformyl-desoxycholsäure-chlorid den Smp. 104° (Zers.).

Methanol gelöst und mit einer Lösung von 2,0 g Kalilauge in 30 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Durch zweistündiges Stehen bei 50—60° wurden die Formylgruppen verseift und dann die noch warme Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt. Das Desoxycholsäure- $\beta$ -dimethylamino-äthylamid schied sich beim langsamen Abkühlen in schönen Nadeln aus. Diese wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der Schmelzpunkt lag bei 124—127°. Die Ausbeute betrug 4,5 g. Die Base wurde aus Aceton-Wasser mehrmals umkrystallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 135—136° stieg. Das Analysenpräparat wurde 30 Stunden im Hochvakuum getrocknet. Es enthielt ein Mol Krystallwasser, das erst beim energischen Trocknen im Luftstrom entfernt wurde.

3,776 mg Subst. gaben 9,738 mg CO<sub>2</sub> und 3,562 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O Ber. C 69,95 H 10,90%

Gef. „ 70,38 „ 10,56%

$[\alpha]_D^{17} = +46^\circ$  (c = 0,427 in Feinsprit).

Im Luftstrom geschmolzen:

3,719 mg Subst. gaben 9,911 mg CO<sub>2</sub> und 3,646 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 72,68 H 10,89%

Gef. „ 72,73 „ 10,97%

Hydrochlorid. 0,10 g der analysenreinen Base wurden in wenig 2-proz. alkoholischer Salzsäure gelöst, die Lösung mit viel Äther versetzt und bei -10° sich selbst überlassen. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgesaugt und aus Methanol-Aceton unter Zusatz von 1—2 Tropfen Wasser mehrmals umkrystallisiert.

Das Hydrochlorid des Desoxycholsäure- $\beta$ -diäthylamino-äthylamids ist sehr hygroskopisch. Unter den genannten Krystallisationsbedingungen scheint es als unbeständige Form mit 2 Mol H<sub>2</sub>O zu krystallisieren. An der Luft ist eine Form mit 1,5 Mol Wasser (Präparat a) beständig, im Vakuum über Calciumchlorid eine solche mit 1 Mol Wasser (Präparat b) und über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> eine Form mit 0,5 Mol Wasser (Präparat c). Alle Formen können ineinander übergeführt werden, nur die Modifikation mit 2 Mol Krystallwasser bildet sich nicht zurück. Eine krystallwasserfreie Form liess sich nicht gewinnen. Der Schmelzpunkt des Hydrochlorids schwankt je nach Wassergehalt zwischen 145 und 155°.

116,0 mg frisch krystallisierte Substanz verloren über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 5,9 mg an Gewicht.

Ber. 1,5 H<sub>2</sub>O 5,1 Gef. H<sub>2</sub>O 5,1%

110,1 mg dieses Präparates nahmen an der Luft 3,9 mg an Gewicht zu.

Ber. 1 H<sub>2</sub>O 3,4 Gef. H<sub>2</sub>O 3,5%

3,809 mg Subst. (Präp. a) gaben 8,928 mg CO<sub>2</sub> und 3,515 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·HCl·1,5 H<sub>2</sub>O Ber. C 63,91 H 10,34%

Gef. „ 63,96 „ 10,33%

$[\alpha]_D^{17} = +41^\circ$  (c = 0,846 in Feinsprit).

105,2 mg Präp. a verloren über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 4,0 mg an Gewicht

Ber. 1 H<sub>2</sub>O 3,4 Gef. H<sub>2</sub>O 3,8%

4,174 mg Subst. (Präp. c) gaben 10,127 mg CO<sub>2</sub> und 3,833 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·HCl·0,5 H<sub>2</sub>O Ber. C 66,17 H 10,31%

Gef. „ 66,21 „ 10,28%

87,7 mg Präp. c nahmen an der Luft 2,7 mg an Gewicht zu.

Ber. 1 H<sub>2</sub>O 3,4 Gef. H<sub>2</sub>O 3,8%

84,4 mg dieses Präparates verloren über CaCl<sub>2</sub> 1,5 mg an Gewicht.

Ber. 0,5 H<sub>2</sub>O 1,7 Gef. H<sub>2</sub>O 1,8%

3,648 mg Subst. (Präp. b) gaben 8,666 mg CO<sub>2</sub> und 3,334 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>28</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·HCl·1 H<sub>2</sub>O Ber. C 65,02 H 10,33%

Gef. „ 64,83 „ 10,23%

Desoxycholsäure- $\beta$ -diäthylamino-äthylamid.

Die Base wurde nach der gleichen Methode wie sie für das  $\beta$ -Dimethylamino-äthylamid beschrieben ist, hergestellt.

Das Desoxycholsäure- $\beta$ -diäthylamino-äthylamid krystallisiert aus Alkohol-Wasser und aus 90-proz. Aceton in verfilzten Nadeln vom Smp. 107—108°, die ein Mol Krystallwasser enthalten. Die Krystalle verlieren das Krystallwasser, wenn sie im Luftstrom bei 100° getrocknet werden.

3,712 mg Subst. gaben 9,643 mg CO<sub>2</sub> und 3,672 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>54</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O Ber. C 70,82 H 11,10%

Gef. „ 70,89 „ 11,07%

$[\alpha]_D^{17} = +45^\circ$  (c = 0,874 in Feinsprit).

Die Substanz wurde im Luftstrom bei 100° getrocknet.

3,634 mg Subst. gaben 9,782 mg CO<sub>2</sub> und 3,645 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>54</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 73,42 H 11,09%

Gef. „ 73,46 „ 11,22%

Krystallisiert man die krystallwasserhaltige Modifikation einmal aus absolutem Aceton um, so steigt der Schmelzpunkt auf 157—158°. Es liegt dann die krystallwasserfreie Form vor. Letztere wurde zur Analyse 45 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet.

3,732 mg Subst. gaben 10,045 mg CO<sub>2</sub> und 3,659 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>54</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 73,42 H 11,09%

Gef. „ 73,45 „ 10,97%

$[\alpha]_D^{17} = +44^\circ$  (c = 0,700 in Feinsprit).

Hydrochlorid. 5,0 g Base wurden in 50 cm<sup>3</sup> 2-proz. alkoholischer Salzsäure gelöst, mit etwa 500 cm<sup>3</sup> siedendem Äther versetzt und einige Tage bei -10° sich selbst überlassen. Die Krystalle wurden abgesaugt, einmal aus Alkohol-Äther und mehrmals aus Aceton umkrystallisiert. Sie schmolzen bei 120—130°. Das Hydrochlorid wurde zur Analyse 38 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,729 mg Subst. gaben 8,683 mg CO<sub>2</sub> und 3,411 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>54</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·HCl·2 H<sub>2</sub>O Ber. C 63,97 H 10,56%

Gef. „ 63,54 „ 10,24%

$[\alpha]_D^{17} = +39^\circ$  (c = 1,391 in Feinsprit).

Ein Teil des Analysenpräparates wurde im Luftstrom bei 86° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und dann verbrannt:

3,858 mg Subst. gaben 9,614 mg CO<sub>2</sub> und 3,606 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>30</sub>H<sub>54</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>·HCl Ber. C 68,34 H 10,52%

Gef. „ 68,01 „ 10,46%

Das Diäthylamino-äthylamid der Desoxycholsäure wurde auch durch Umsetzung von Diäthylamino-äthylamin mit Desoxycholsäure-azid<sup>1)</sup>, am besten in Äther<sup>2)</sup>, hergestellt.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der  
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

<sup>1)</sup> H. Wieland, Z. physiol. Ch. **106**, 181 (1919); W. Borsche und A. Schwarz, B. **60**, 1843 (1927).

<sup>2)</sup> A. Stoll und A. Hofmann, Helv. **26**, 944 (1943).